

532,792

"1000 PCT/PTO 25 APR 2005

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

10/532792

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年5月13日 (13.05.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/039383 A1(51) 国際特許分類7:
A61P 21/00, 25/04, 43/00

A61K 35/36, 45/00,

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2003/013999

(22) 国際出願日: 2003年10月31日 (31.10.2003)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:
特願 2002-317011

2002年10月31日 (31.10.2002) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 日本臓器
製薬株式会社 (NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府 大阪市 中央区
平野町2丁目1番2号 Osaka (JP).

(71) 出願人および

(72) 発明者(日本を除く全ての指定国について): 西岡 久
寿樹 (NISHIOKA, Kusuki) [JP/JP]; 〒150-0012 東京都
渋谷区 広尾4-1-5-802 Tokyo (JP).(74) 代理人: 尊 経夫, 外 (HANABUSA, Tsuneo et al.); 〒
101-0062 東京都 千代田区 神田駿河台3丁目2番地 新
御茶ノ水アーバントリニティ 尊特許事務所内 Tokyo
(JP).(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特
許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッ
パ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受
領の際には再公開される。2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイドスノート」を参照。

(54) Title: REMEDY FOR FIBROMYALGIA

(54) 発明の名称: 線維筋痛症治療剤

WO 2004/039383 A1

(57) **Abstract:** A remedy for fibromyalgia containing an extract of a tissue suffering from vaccinia virus inoculation-induced inflammation as the active ingredient, use of the extract of a tissue suffering from vaccinia virus inoculation-induced inflammation as the active ingredient for producing a medicinal composition for treating fibromyalgia, and a method of treating fibromyalgia which comprises administering a medicinal composition containing the extract of a tissue suffering from vaccinia virus inoculation-induced inflammation as the active ingredient to a patient. The remedy containing the extract of a tissue suffering from vaccinia virus inoculation-induced inflammation as the active ingredient is a novel remedy for fibromyalgia no efficacious remedy for which has been known so far. Moreover, it is highly useful as a highly safe and potent drug with scarcely any side effects.

(57) **要約:** 本発明は、ワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物を有効成分として含有する線維筋痛症治療剤、線維筋痛症を治療する医薬組成物の製造のための有効成分としてのワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物の使用、並びにワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物を有効成分として含有する医薬組成物を患者に投与することからなる線維筋痛症の治療方法に関する。ワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物を有効成分として含有する治療剤は、これまでに有効な治療薬剤が無かった線維筋痛症に対する新規な治療剤であり、副作用もほとんど発現しない安全性が高く且つ効力のある薬剤として有用性の高いものである。

明細書

線維筋痛症治療剤

技術分野

本発明は、ワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物の新規な医薬用途に関するものであり、具体的にはワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物を有効成分として含有する線維筋痛症治療剤、線維筋痛症を治療する医薬組成物の製造のための有効成分としてのワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物の使用、並びにワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物を有効成分として含有する医薬組成物を患者に投与することからなる線維筋痛症の治療方法に関する。

背景技術

線維筋痛症 (Fibromyalgia) は、慢性的で全身性の強い疼痛、あるいは部分的でも広範囲の慢性疼痛を主症状とする疾患であり、筋肉組織だけでなく、皮膚に痛みがみられることもある。線維筋痛症では、このような全身性の慢性疼痛だけでなく、疲労感、倦怠感、鬱、不安感、朝のこわばり感、筋肉の硬直、睡眠障害等を伴うことが多い。また、頭痛、顔面痛、認識障害（記憶違い、集中力の欠如）、胃腸の愁訴（内臓痛、消化器系の障害、鼓腸）、頻尿、下痢、便秘、月経困難症等の症状を伴うこともある。

米国的一般人口に対する線維筋痛症の有病率は女性 3. 4 %、男性 0. 5 %と報告されており、概ね 25 ~ 50 歳の女性に好発し、患者の約 80 %が女性であり、日本でも米国とほぼ同様であると考えられている。線維筋痛症は自覚症状が多彩である反面、他覚所見は特徴的な全身の圧痛以外にはあまりなく、MRI、CT 等の画像検査のほか、筋痛部位の病理検査、各種の免疫学的、ウイルス学的、内分泌学的検査をしてもほとんど異常がみられない。例えば、リウマチ性関節炎と異なり浮腫はみられず、炎症の程度を示す血液中の指標、すなわち血沈やCRP が正常範囲にもかかわらず、患者は四肢や体幹の広範囲にわたる疼痛を訴える。

診断方法としては、米国リウマチ学会が 1990 年に提唱した分類基準が現在

世界的に使用されている。この基準では、臍部を基点として上半身と下半身、右半身と左半身、さらに脊椎部および胸骨部の5ヶ所の何れの部位にも痛みを認め、それらが少なくとも3ヶ月以上持続する場合、あるいは、規定された全身18ヶ所の圧痛点に4kgの緩やかな荷重を加え、11ヶ所以上で痛覚を感じた場合を線維筋痛症とする。

線維筋痛症の発症の原因やメカニズムについては、現在のところ、ストレス等の心理的要因、ウイルス感染、遺伝、免疫異常や神経伝達物質の異常等が推察されているが、まだ解明されていない。線維筋痛症は、生体組織の損傷あるいは損傷の可能性のある侵害刺激によってもたらされる多くの一般的疼痛性疾患と極めて異なる疾患であり、疼痛部位には関連する病理学的所見は認められない。

線維筋痛症の治療には、一般の疼痛治療に繁用されている非ステロイド性抗炎症薬（N S A I D s）等の消炎鎮痛剤のほとんどはあまり効果が認められない。また、筋弛緩薬、オピオイド性鎮痛薬、抗不安薬等様々な薬剤が試用されてもいるが、その有効性は個人差が大きく、顕著な効果は認められていない。従って現在、線維筋痛症の治療には、抗うつ薬またはこれとN S A I Dの処方、発痛部位への局所麻酔薬やステロイド剤の投与、マッサージ、運動療法、睡眠療法等が取り入れられているに過ぎない。ただし、いずれの治療剤、方法においても、線維筋痛症の原因が特定されていないこともあり、治療効果の個人差が大きく、治療法として確立されてはいない。

上述したように、現在のところ、線維筋痛症の発症の原因とメカニズムが明確でないこともあり、顕著な治療効果を示す薬剤は見出されておらず、安全性が高く且つ効力のある治療剤が医療の現場において切望されている。

従って、本発明の目的は、有効な治療薬がない線維筋痛症の治療において、安全性が高く且つ効力のある治療剤を提供することにある。

発明の開示

本発明者は、線維筋痛症と診断され、消炎鎮痛剤や抗うつ薬等の既存薬で効果が認められなかった患者に、ワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物を有効成分とする製剤を投与した結果、該製剤が顕著な線維筋痛症治療効果を有することを

見い出した。

従って本発明は、ワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物を有効成分として含有する線維筋痛症治療剤に関する。

また本発明は、線維筋痛症を治療する医薬組成物の製造のための有効成分としてのワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物の使用に関する。

さらに本発明は、ワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物を有効成分として含有する医薬組成物を患者に投与することからなる線維筋痛症の治療方法に関する。

発明を実施するための最良の形態

ウイルス等の外界からの侵襲や内的な病態状態の進行に対して、生物自身が生体を防御し正常化するために種々の生体機能調整物質を産生することが知られており、ワクシニアウイルスを接種した炎症組織において産生される生体機能調整物質、該物質を病態組織から抽出する製造方法並びにそれらの薬理活性について種々報告されている（特公昭63-39572号公報、特許第2594222号公報等）。

ワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物の薬理活性については、鎮痛作用、鎮静作用、抗ストレス作用、抗アレルギー作用（特開昭53-101515号公報参照）、免疫促進作用、抗癌作用、肝硬変抑制作用（特開昭55-87724号公報、特に第3、5、6頁参照）、特発性血小板減少性紫斑病に対する治療効果（特開平1-265028号公報、特に第1、2頁参照）、帶状疱疹後神経痛、脳浮腫、痴呆、脊髄小脳変性症等への治療効果（特開平1-319422号公報、特に第3、4頁参照）、レイノ一症候群、糖尿病性神経障害、スモン後遺症等への治療効果（特開平2-28119号公報、特に第3頁参照）、カリクレイン産生阻害作用、末梢循環障害改善作用（特開平7-97336号公報、特に第4頁参照）、骨萎縮改善作用（特開平8-291077号公報参照）、敗血症やエンドトキシンショックの治療に有効な一酸化窒素産生抑制作用（特開平10-194978号公報参照）、骨粗鬆症に対する治療効果（特開平11-80005号公報、特に第2、3頁参照）、Nef作用抑制作用やケモカイン産生抑制作用に基づくエイズ治療効果（特開平11-139977号公報、および特開2000-336034号公報、

等に第2、3頁参照)、脳梗塞等の虚血性疾患に対する治療効果(特開2000-16942号公報参照)などが開示されているが、線維筋痛症の治療に有効であるとの医薬用途に関する発表や報告は無かった。

ワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物は、ワクシニアウイルスを動物に接種して発痘させた組織を破碎し、抽出溶媒を加えて組織片を除去した後、除蛋白処理を行い、これを吸着剤に吸着させ、次いで吸着成分を溶出することによって得られる。ワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物は、例えば、以下の工程で製造される:

- (a) ワクシニアウイルスを接種し発痘させたウサギ、マウス等の皮膚組織等を採取し、発痘組織を破碎し、水、フェノール水、生理食塩液またはフェノール加グリセリン水等の抽出溶媒を加えた後、濾過または遠心分離することによって抽出液(濾液または上清)を得る。
- (b) 前記抽出液を酸性のpHに調整して加熱し、除蛋白処理する。次いで除蛋白した溶液をアルカリ性に調整して加熱した後に濾過または遠心分離する。
- (c) 得られた濾液または上清を酸性とし活性炭、カオリン等の吸着剤に吸着させる。
- (d) 前記吸着剤に水等の抽出溶媒を加え、アルカリ性のpHに調整し、吸着成分を溶出することによってワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物を得ることができる。その後、適宜溶出液を減圧下に蒸発乾固または凍結乾燥することによって乾固物とすることもできる。

実際の医薬品としてはワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液製剤がある。この製剤は、医療薬日本医薬品集[2002(第25版)、日本医薬情報センター編、株式会社じほう発行]の2379~2381頁に記載されているように、ワクシニアウイルスを接種した家兎の炎症皮膚組織から抽出分離した非蛋白性の活性物質を含有する薬剤であり、腰痛症、頸肩腕症候群、症候性神経痛、肩関節周囲炎、変形性関節症、皮膚疾患(湿疹、皮膚炎、じんま疹)に伴う搔痒、アレルギー性鼻炎、スモン後遺症状の冷感・異常知覚・痛み、帯状疱疹後神経痛等に対する適応が認められており、皮下、筋注、静注用の注射剤並びに錠剤が医療用医薬品として製造承認を受けて市販されている。

本発明の線維筋痛症治療剤の有効成分は上述したようなワクシニアウイルス接種炎症組織から抽出した非蛋白性の生体機能調整物質であり、前記の医療薬日本医薬品集にも掲載されているワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液製剤は医薬品の製造承認を受け市販されており入手可能である。また上述した特許公報等の文献に記載されている種々のワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物を本発明に利用でき、それらの製造方法や好ましい投与量なども文献中に説明されている。

患者に対する投与方法は錠剤による経口投与が好ましいが、特に症状が重い場合は、静脈注射や点滴できる注射剤も用いられる。線維筋痛症の症状は多岐にわたるため、剤型は経口剤に限定されるものではない。投与量はワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物の種類によって適宜設定すべきであるが、市販製剤で認められている投与量は、前記の医療薬日本医薬品集（2379頁）によれば、基本的には内服では1日16ノイロトロピン単位（NU）、注射剤では1日3.6乃至7.2NUを投与するよう医療用医薬品としては示されているが、疾患の種類、重症度、患者の個人差、投与方法、投与期間等によって適宜増減可能である。

実施例

以下に、ワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物の製造方法の例、並びに新規な薬理作用、即ち線維筋痛症に関する臨床試験結果を示す。なお、実施例1ないし3では、全て最後の工程において減圧乾燥を施しているが、これは錠剤化等するためのもので必須ではない。

実施例1

健康な成熟家兎の皮膚にワクシニアウイルスを接種し発痘させた後、発痘した皮膚を無菌的に剥出し、これを細切した後、フェノール加グリセリン水を加え、ホモゲナイザーで磨碎し、乳状とした。次いでこれを遠心濾過し、得た濾液を塩酸でpH4.8～5.5とし、流通蒸気で100℃に加熱し、濾過した。濾液はさらにザイツ濾板を用いて濾過した後、水酸化ナトリウムでpH9.2とし、さらに100℃で加熱した後、濾過した。濾液を塩酸でpH4.5とし、活性炭1.

5 %を加え、1～5時間攪拌した後、濾過した。この活性炭に水を加え、水酸化ナトリウムでpH 9.4～10とし、3～5時間攪拌した後、濾過した。濾液を塩酸でpH 7.0～7.2とし、減圧下に乾固してワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物を得た。

実施例 2

健康な成熟家兎の皮膚にワクシニアウイルスを接種し、発痘した皮膚を剥出し、これを破碎してフェノール水を加えた。次いでこれを加圧濾過し、得られた濾液を塩酸でpH 5に調整した後、90～100℃で30分間加熱処理した。濾過して除蛋白した後、水酸化ナトリウムでpH 9とし、さらに90～100℃で15分間加熱処理した後、濾過した。濾液を塩酸で約pH 4.5に調整し、2%の活性炭を加えて2時間攪拌した後、遠心分離した。採取した活性炭に水を加え、水酸化ナトリウムでpH 10とし、60℃で1.5時間攪拌した後、遠心分離した。採取した活性炭に水を加え、水酸化ナトリウムでpH 11とし、60℃で1.5時間攪拌した後、遠心分離した。上清を塩酸で中和した後、減圧下に乾固してワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物を得た。

実施例 3

健康な成熟家兎の皮膚にワクシニアウイルスを接種し、活性化させた後、活性化した皮膚を無菌的に剥出し、これを細切して水を加え、ホモゲナイザーで磨碎し乳状物とした。次いでこれを加圧濾過し、得られた濾液を塩酸でpH 5.0に調整した後、流通蒸気下100℃で加熱処理した。濾過して除蛋白した後、水酸化ナトリウムでpH 9.1とし、さらに100℃で加熱処理した後、濾過した。濾液を塩酸でpH 4.1に調整し、活性炭2%を加えて2時間攪拌した後、濾過した。濾液はさらに活性炭5.5%を加えて2時間攪拌した後、濾過した。最初に濾取した活性炭に水を加え、水酸化ナトリウムでpH 9.9とし、60℃で1.5時間攪拌した後、濾過した。最初の活性炭および次の活性炭に水を加え、水酸化ナトリウムでpH 10.9とし、60℃で1.5時間攪拌した後、濾過した。濾液を合わせ塩酸で中和した後、分子量100の膜を用いた電気透析法で脱塩処

理を行い、減圧下に乾固してワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物を得た。

実施例 4

C 3 HマウスにL細胞（マウス肉腫細胞）を皮下に移植し、10日後にワクシニアウイルスを同部位に接種した後、その5日後に腫瘍炎症部位を摘出した。摘出組織100gを細切した後、pH 7.0で緩衝化した70%グリセリン溶液を加え、ワーリングブレンダーで磨碎し、凍結融解操作を3回行った。乳状の磨碎液を2000×gで1時間遠心分離し、沈殿を除去した後、上清のpHを5.0に調整し、100°Cに加熱し濾過した。濾液をpH 9.0に調整し、再度100°Cに加熱し濾過して不溶物を除去した。冷却後濾液をpH 4.5に調整し、活性炭を充填したカラムに通し、蒸留水で洗浄した後、N/25アンモニア水で溶出し、溶出液を塩酸で中和しワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物を得た。

臨床試験

上述した米国リウマチ学会による分類基準に従って線維筋痛症と診断され、消炎鎮痛剤、抗うつ薬、ステロイドの局所投与等各種のあらゆる薬剤療法を施したが効果が見られなかった患者8名に、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液製剤〔製品名「ノイロトロピン錠」（登録商標）〕を投与した。投与量は4.0ノイロトロピン単位を含有する錠剤を、1日4錠、朝夕2回に分けて2～4週間経口投与した。効果の判定は投与前の痛みを「10」として投与後どの程度痛みが軽減したかにつき、患者評価（VAS [Visual Analogue Scale] 評価）を聴取して判定した。その臨床結果を表1に示し、本製剤の臨床効果を表2にまとめた。

[表 1]

N O.	性別	年齢	投与前の痛み	投与後の痛み	効果判定
1	男	64	10	3	著効
2	女	62	10	2	卓効
3	女	67	10	8	効果なし
4	女	52	10	2	卓効
5	女	48	10	2	卓効
6	女	49	10	3	著効
7	女	69	10	8	効果なし
8	女	55	10	8	効果なし

[表 2]

効果判定	例数 (%)
卓効 (2以下に軽減したもの)	3 (37.5%)
著効 (3以上5未満に軽減したもの)	2 (25.0%)
有効 (5以上8未満に軽減したもの)	0
効果なし (8以上)	3 (37.5%)

なお、前記臨床試験において効果を示した患者では、その主症状の改善に伴つて随伴症状である疲労感、倦怠感、鬱、不安感、朝のこわばり感、筋肉の硬直、睡眠障害等についても改善が見られ、患者のQOL（生活の質）は著しく改善された。

産業上の利用可能性

上記の臨床試験結果より明らかなように、本発明ワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物は線維筋痛症に対する顕著な治療効果を示した。特筆すべきは、上記臨床試験開始前に試みられたあらゆる薬剤治療によつても効果が見られなかつた患者において、疾患の改善効果が認められたことである。

これまで線維筋痛症にこれほど有効であると証明された薬剤はなく、また当該効能を取得するための臨床試験が実施されている薬剤も知られていない。線維筋痛症には通常の非ステロイド抗炎症薬（N S A I D s）等の消炎鎮痛剤はほとんどが効かず、抗うつ薬が処方されることが多いが、副作用等の問題もあり、副作用が少なく安心して使用できる薬剤が望まれている。本発明薬剤はこれまでに治

療薬剤が無かった線維筋痛症に対する新規な治療剤であり、副作用もほとんど発現しない安全性の高い薬剤として極めて有用性の高いものである。

請 求 の 範 囲

1. ワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物を有効成分として含有する線維筋痛症治療剤。
2. 炎症組織が皮膚組織である請求項 1 記載の治療剤。
3. ウサギの炎症皮膚組織である請求項 2 記載の治療剤。
4. 注射剤である請求項 1 乃至 3 のいずれか一項記載の治療剤。
5. 経口剤である請求項 1 乃至 3 のいずれか一項記載の治療剤。
6. 線維筋痛症を治療する医薬組成物の製造のための有効成分としてのワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物の使用。
7. 炎症組織が皮膚組織である請求項 6 記載の使用。
8. ウサギの炎症皮膚組織である請求項 7 記載の使用。
9. 前記医薬組成物は注射剤である請求項 6 乃至 8 のいずれか一項記載の使用。
10. 前記医薬組成物は経口剤である請求項 6 乃至 8 のいずれか一項記載の使用。
 11. ワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物を有効成分として含有する医薬組成物を患者に投与することからなる線維筋痛症の治療方法。
 12. 炎症組織が皮膚組織である請求項 11 記載の治療方法。
 13. ウサギの炎症皮膚組織である請求項 12 記載の治療方法。
 14. 前記医薬組成物は注射剤である請求項 11 乃至 13 のいずれか一項記載の治療方法。
 15. 前記医薬組成物は経口剤である請求項 11 乃至 13 のいずれか一項記載の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13999

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K35/36, 45/00, A61P21/00, 25/04, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K35/36, 45/00, A61P21/00, 25/04, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), JICST (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 852950 A1 (Nippon Zoki Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 July, 1998 (15.07.98), Particularly, abstract; Claims & EP 852950 B1 & JP 10-194978 A & AT 245426 E	1-10
Y	WO 01/68643 A2 (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES), 20 September, 2001 (20.09.01), Particularly, abstract; revendications; page 1, line 19 to page 3, line 3 & WO 01/68643 A3 & EP 1265891 A2 & US 2003/105107 A1 & JP 2003-527391 A & FR 2806409 A1 & FR 2806409 B1	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 February, 2004 (03.02.04)

Date of mailing of the international search report
02 March, 2004 (02.03.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13999

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	Makiko NISHIOKA et al., "FMS/CSF to Neurotropin no Yukosei ni Tsuite", <i>Rheumatism</i> , 2003 April, Vol.4, No.2, page 331, W 51-6-0/P	1-10
A	JP 53-101515 A (Nippon Zoki Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 September, 1978 (05.09.78), & JP 63-39572 B	1-10
A	JP 55-87724 A (Nippon Zoki Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 July, 1980 (02.07.80), & JP 63-12846 B	1-10
A	JP 1-265028 A (Nippon Zoki Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 October, 1989 (23.10.89), & JP 8-25885 B	1-10
A	EP 348353 A2 (NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 27 December, 1989 (27.12.89), & EP 348353 A3 & EP 348353 B1 & US 5013558 A & JP 1-319422 A & JP 2539665 B & AT 94069 E & ES 2058592 T3	1-10
A	JP 2-28119 A (Nippon Zoki Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 January, 1990 (30.01.90), & JP 2539669 B	1-10
A	EP 645142 A1 (NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 29 March, 1995 (29.03.95), & EP 645142 B1 & US 5560935 A & JP 7-97336 A & CA 2132993 A & CA 2132993 C & CN 1107365 A & CN 1062182 B & AU 9474374 A1 & AU 676081 B2 & AT 220913 E & ES 2180555 T3	1-10
A	JP 8-291077 A (Nippon Zoki Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 November, 1996 (05.11.96), (Family: none)	1-10
A	US 6165515 A (Nippon Zoki Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 December, 2000 (26.12.00), & JP 11-80005 A	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13999

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 916344 A2 (NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 19 May, 1999 (19.05.99), & JP 11-139977 A & AU 989141 A & CN 1218666 A & CA 2253064 A1 & KR 9904483 A	1-10
A	EP 1038529 A2 (NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 27 September, 2000 (27.09.00), & EP 1038529 A3 & JP 2000-336034 A & CA 2300792 A & CN 1267522 A	1-10
A	EP 953352 A1 (NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 03 November, 1999 (03.11.99), & JP 2000-16942 A & CA 2270050 A & CN 1235054 A	1-10
A	JP 2001-58950 A (Fujimoto Brothers Co., Ltd.), 06 March, 2001 (06.03.01), (Family: none)	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13999

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 11 to 15

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 11 to 15 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.Cl' A61K35/36, 45/00, A61P21/00, 25/04, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.Cl' A61K35/36, 45/00, A61P21/00, 25/04, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), MEDLINE(STN), EMBASE(STN), BIOSIS(STN), JICST(JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP 852950 A1(Nippon Zoki Pharmaceutical Co., Ltd.)1998.07.15 特に、Abstract, Claims & EP 852950 B1 & JP 10-194978 A & AT 245426 E	1-10

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.02.2004

国際調査報告の発送日

02.3.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

渡貢下告印

4C 9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C(続き) .	関連すると認められる文献	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 01/68643 A2(SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES)2001.09.20 特に、Abstract, Revendications, 第1ページ 第19行-第3ページ 第3行 & WO 01/68643 A3 & EP 1265891 A2 & US 2003/105107 A1 & JP 2003-527391 A & FR 2806409 A1 & FR 2806409 B1	1-10
P X	西岡 真樹子 等、FMS/CSFとノイロトロピンの有効性について、リウマチ、2003年4月、Vol. 4, No. 2, p. 331, W 51-6-0/P	1-10
A	JP 53-101515 A(日本臓器製薬株式会社)1978.09.05 & JP 63-39572 B	1-10
A	JP 55-87724 A(日本臓器製薬株式会社)1980.07.02 & JP 63-12846 B	1-10
A	JP 1-265028 A(日本臓器製薬株式会社)1989.10.23 & JP 8-25885 B	1-10
A	EP 348353 A2(NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1989.12.27 & EP 348353 A3 & EP 348353 B1 & US 5013558 A & JP 1-319422 A & JP 2539665 B & AT 94069 E & ES 2058592 T3	1-10
A	JP 2-28119 A(日本臓器製薬株式会社)1990.01.30 & JP 2539669 B	1-10
A	EP 645142 A1(NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1995.03.29 & EP 645142 B1 & US 5560935 A & JP 7-97336 A & CA 2132993 A & CA 2132993 C & CN 1107365 A & CN 1062182 B & AU 9474374 A1 & AU 676081 B2 & AT 220913 E & ES 2180555 T3	1-10
A	JP 8-291077 A(日本臓器製薬株式会社)1996.11.05 (ファミリーなし)	1-10
A	US 6165515 A(Nippon Zoki Pharmaceutical Co., Ltd.)2000.12.26 & JP 11-80005 A	1-10

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	EP 916344 A2(NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1999.05.19 & JP 11-139977 A & AU 989141 A & CN 1218666 A & CA 2253064 A1 & KR 9904483 A	1-10
A	EP 1038529 A2(NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)2000.09.27 & EP 1038529 A3 & JP 2000-336034 A & CA 2300792 A & CN 1267522 A	1-10
A	EP 953352 A1(NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1999.11.03 & JP 2000-16942 A & CA 2270050 A & CN 1235054 A	1-10
A	JP 2001-58950 A(株式会社フジモト・プラザーズ)2001.03.06 (ファミリーなし)	1-10

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 11-15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
 請求の範囲11-15は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。